

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

|  |                  |  |
|--|------------------|--|
| <p>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :<br/><b>A61K 9/70</b></p>  | <p><b>A1</b></p> | <p>(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/1689</b><br/>(43) Date de publication internationale: 3 avril 1997 (03.04.97)</p>   |
| <p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01496<br/>(22) Date de dépôt international: 25 septembre 1996 (25.09.96)<br/>(30) Données relatives à la priorité:<br/>95/11325 27 septembre 1995 (27.09.95) FR<br/>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORA-TOIRES D'HYGIENE ET DE DIETETIQUE (FR/FR); 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).<br/>(72) Inventeurs; et<br/>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BON-LAPILLONNE, Chantal (FR/FR); 26, rue de Dijon, F-21121 Fontaine-Lès-Dijon (FR). DHUIQUE-MAYER, Daniel (FR/FR); 38, rue des Trois-Forgerons, F-21000 Dijon (FR). MIKLER, Claude (FR/FR); 117, avenue du Drapeau, F-21000 Dijon (FR).<br/>(74) Mandataire: CLISCI, Serge; S.A. Fédit-Loriot et Autres, Conseils en propriété industrielle, 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).</p>   |                  | <p>(81) Etats désignés: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).<br/><br/>Publiée<br/>Avec rapport de recherche internationale.</p> |
| <p>(54) Title: TRANSDERMAL MATRIX SYSTEM<br/>(54) Titre: SYSTEME MATRICIEL TRANSDERMIQUE<br/>(57) Abstract<br/>A novel transdermal system for the percutaneous delivery of a hormone, including a carrier and an adhesive matrix, is disclosed. The matrix includes (a) 20-50 parts by weight of a poly(styrene-isoprene-styrene) triblock copolymer, (b) 30-60 parts by weight of a tackifier resin, (c) 4-25 parts by weight of propylene glycol laurate, (d) 2-10 parts by weight of a compound selected from N-alkyl-2-pyrrolidones, wherein the alkyl group is a C<sub>4-15</sub> group, (e) 0.01-2 parts by weight of a stabilising agent, (f) 0.1-12 parts by weight of at least one hormone selected from the group consisting of oestrogenic and progestogenic components, and (g) 1-12 parts by weight of a vinyl acetate/N-vinyl-2-pyrrolidone copolymer. A method for preparing said system and the therapeutical use thereof are also disclosed.<br/>(57) Abrégé<br/>La présente invention concerne un nouveau système transdermique pour l'administration percutanée d'une hormone, ledit système matriciel, qui comporte un support et une matrice adhésive, étant caractérisé en ce que ladite matrice comprend: (a) 20 à 50 parties en poids d'un copolymère tribloc poly(styrène-isoprène-styrène), (b) 30 à 60 parties en poids d'une résine tackifiante, (c) 4 à 25 parties en poids de laurate de propylèneglycol, (d) 2 à 10 parties en poids d'un composé choisi parmi les N-alkyl-2-pyrrolidones dans lesquelles le groupe alkyl est un groupe en C<sub>4-15</sub>, (e) 0,01 à 2 parties en poids d'un agent stabilisant, (f) 0,1 à 12 parties en poids d'au moins une hormone choisie parmi l'ensemble constitué par les composants oestrogènes et les composants progestatifs, (g) 1 à 12 parties en poids d'un copolymère d'acétate de vinyle et de N-vinyl-2-pyrrolidone. Elle concerne également un procédé pour la préparation de ce système, et son utilisation en thérapeutique.</p> |                  |  |

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |  |    |                       |
|----|---------------------------|----|--|----|-----------------------|
| AT | Arménie                   | GB | Royaume-Uni                                | MW | Malawi                |
| AT | Autriche                  | GE | Géorgie                                    | MX | Mexique               |
| AU | Australie                 | GN | Guinée                                     | NE | Niger                 |
| BB | Barbade                   | GR | Grèce                                      | NL | Pays-Bas              |
| BE | Belgique                  | HU | Hongrie                                    | NO | Norvège               |
| BF | Burkina Faso              | IE | Irlande                                    | NZ | Nouvelle-Zélande      |
| BG | Bulgarie                  | IT | Italie                                     | PL | Pologne               |
| BJ | Bénin                     | JP | Japon                                      | PT | Portugal              |
| BR | Brésil                    | KE | Kenya                                      | RO | Roumanie              |
| BY | Bélarus                   | KG | Kirghizistan                               | RU | Fédération de Russie  |
| CA | Canada                    | KP | République populaire démocratique de Corée | SD | Soudan                |
| CF | République centrafricaine | KR | République de Corée                        | SE | Suède                 |
| CG | Congo                     | KZ | Kazakhstan                                 | SG | Singapour             |
| CH | Suisse                    | LI | Liechtenstein                              | SI | Slovénie              |
| CI | Côte d'Ivoire             | LK | Sri Lanka                                  | SK | Slovaquie             |
| CM | Cameroun                  | LR | Libéria                                    | SN | Sénégal               |
| CN | Chine                     | LT | Lituanie                                   | SZ | Swaziland             |
| CS | Tchécoslovaquie           | LU | Luxembourg                                 | TD | Tchad                 |
| CZ | République tchèque        | LV | Lettonie                                   | TG | Togo                  |
| DE | Allemagne                 | MC | Monaco                                     | TJ | Tadjikistan           |
| DK | Danemark                  | MD | République de Moldova                      | TT | Trinité-et-Tobago     |
| EE | Estonie                   | MG | Madagascar                                 | UA | Ukraine               |
| ES | Espagne                   | ML | Mali                                       | UG | Ouganda               |
| FI | Finlande                  | MN | Mongolie                                   | US | Etats-Unis d'Amérique |
| FR | France                    | MR | Mauritanie                                 | UZ | Ouzbékistan           |
| GA | Gabon                     |    |  | VN | Viet Nam              |

## SYSTEME MATRICIEL TRANSDERMIQUE

5

### 10    **Domaine de l'invention**

La présente invention a pour objet un nouveau dispositif ou système matriciel transdermique pour la libération prolongée d'un composant oestrogène et/ou d'un composant progestatif, ledit dispositif étant formé d'un support et d'une matrice adhésive, qui est composée  
15 d'un copolymère tribloc présentant des unités A-B-A du type poly(styrène-isoprène-styrène) [en abrégé : SIS], et dans laquelle sont dissous ledit composant oestrogène et/ou ledit composant progestatif, le laurate de propylèneglycol associé à un dérivé de N-alkyl-2-pyrrolidone et un  
20 copolymère d'acétate de vinyle et de N-vinyl-2-pyrrolidone [en abrégé : VA/VP]. L'invention concerne également un procédé de préparation dudit système matriciel et son utilisation en thérapeutique.

### **Art Antérieur**

On sait que de nombreux systèmes transdermiques libérant un composant oestrogène et/ou un composant progestatif ont déjà été  
25 proposés. Parmi ceux-ci on trouve aujourd'hui des systèmes dits "réservoirs" dans lesquels le principe actif est dissous dans un solvant servant de vecteur de transport à travers une membrane microporeuse vers la peau. Tel est le cas des dispositifs à base (i) de  $17\beta$ -oestradiol et  
30 (ii) de  $17\beta$ -oestradiol associé à de l'acétate de noréthistérone, commercialisés par la société CIBA-GEIGY respectivement sous les dénominations ESTRADERM® TTS et ESTRAGEST® TTS.

Parallèlement il existe des systèmes dits matriciels dans lesquels les principes actifs sont dissous ou dispersés au sein d'une matrice adhésive à base de polymères tels des copolymères EVA et acryliques. C'est le cas des dispositifs à base de 17 $\beta$ -oestradiol commercialisés  
5 respectivement sous les dénominations OESCLIM® et SYSTEM®.

Tous ces systèmes, si l'on désire obtenir un produit final thérapeutiquement efficace, doivent impérativement posséder un niveau d'administration de principes actifs pendant une période prolongée et à un débit suffisant pour l'obtention de taux plasmatiques adaptés aux  
10 besoins thérapeutiques.

Or, il est connu de l'homme de l'art que les composants oestrogènes et les composants progestatifs sont des produits qui passent difficilement la barrière cutanée.

Aussi les quantités libérées de ces principes actifs pour obtenir  
15 l'effet thérapeutique recherché sont en général faibles par rapport aux quantités initiales présentes dans les dispositifs transdermiques ce qui a pour conséquence l'obtention de rendements faibles. Ceci entraîne la mise en oeuvre d'une quantité d'hormone(s) très excédentaire par rapport à celle effectivement consommée.

20 De même, il est connu de l'homme de l'art que les composants oestrogènes et les composants progestatifs sont des produits qui sont peu solubles dans les polymères utilisés dans les systèmes transdermiques dits matriciels.

Or ces systèmes doivent présenter des dimensions relativement  
25 réduites et des propriétés d'adhésion et de cohésion acceptables afin de permettre un usage commode sans altération des vêtements par fluage de la masse de la matrice pendant l'utilisation. Un compromis entre un taux d'administration transdermique efficace d'une hormone, d'une part, et de bonnes propriétés physiques et ergonomiques des systèmes, d'autre  
30 part, est donc difficile à atteindre et quasi impossible dans le cas de l'administration combinée de plusieurs hormones. En effet, dans ce

demier cas, les multiples interactions et incompatibilités possibles entre l'ensemble des composants formant la matrice (polymères, résines, solvants, plastifiants, principes actifs, promoteurs d'absorption cutanée) qu'il faut concilier avec les exigences de doses thérapeutiques et de contraintes physiques citées précédemment, sont au minimum multipliées par deux.

De plus, le problème se complique d'autant plus, que les hormones présentent des perméabilités cutanées différentes et qu'elles sont donc généralement utilisées à des concentrations différentes.

La réalisation de tels systèmes d'administration de plusieurs hormones conduit rapidement à une impasse ou très souvent à des produits peu satisfaisants et donc difficilement exploitables commercialement.

De fait, bien que pour remédier à ces problèmes de nombreuses études aient été réalisées à partir de catégories très diverses de polymères tel les EVAs, les acryliques, les polyisobutènes, les silicones et les copolymères de type tribloc tels les poly(styrène-éthylène-butylène-styrène), les poly(styrène-butadiène-styrène) et les poly(styrène-isoprène-styrène), ceci explique sans doute pourquoi aucun produit de type matriciel, délivrant simultanément plusieurs hormones, ne soit encore aujourd'hui disponible sur le marché et que le seul produit commercialisé soit le système ESTRAGEST® TTS qui est de type réservoir.

Bien que de nombreuses formulations à base de copolymères tribloc SIS soient déjà connues de EP-A-0 439 180, EP-A-0 285 181 ou EP-A-0 483 370, aucune de ces publications ne divulgue ni ne suggère les formulations spécifiques de l'invention qui permettent de résoudre les problèmes et les inconvénients cités ci-dessus.

#### **Buts de l'invention**

Dans le domaine de l'administration par voie transdermique d'un composant oestrogène seul, d'un composant progestatif seul et en particulier d'une combinaison de composants oestrogène et progestatif, il

serait souhaitable de disposer d'une nouvelle solution technique faisant appel à un système matriciel, et permettant de réaliser le compromis recherché sans les inconvénients précités avec en plus d'excellents rendements.

- 5            Selon un premier aspect de l'invention, on se propose de fournir un tel système matriciel transdermique, dans lequel la matrice est à base d'un matériau SIS, pour l'administration d'un composant oestrogène et/ou d'un composant progestatif.

- 10           Selon un second aspect on se propose de fournir un procédé pour la préparation d'un tel système.

Selon encore un autre aspect de l'invention, on se propose de fournir une utilisation d'un tel système matriciel dans le traitement de la ménopause et de l'ostéoporose.

#### **Objet de l'invention**

- 15           Les buts précités sont obtenus grâce à une nouvelle solution technique selon l'invention qui préconise, en tant que produit industriel nouveau, un système matriciel transdermique pour l'administration percutanée d'au moins une hormone, ledit système matriciel, qui comporte un support et une matrice adhésive, étant caractérisé en ce que
- 20           ladite matrice comprend :

- (a)    20 à 50 parties en poids d'un copolymère tribloc poly(styrène-isoprène-styrène),
- (b)    30 à 60 parties en poids d'une résine tackifiante,
- (c)    4 à 25 parties en poids de laurate de propylèneglycol,
- 25    (d)    2 à 10 parties en poids d'un composé choisi parmi les N-alkyl-2-pyrrolidones dans lesquelles le groupe alkyle est un groupe en C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub>,
- (e)    0,1 à 2 parties en poids d'un agent stabilisant,
- (f)    0,1 à 12 parties en poids d'au moins une hormone choisie parmi
- 30           l'ensemble constitué par les composants oestrogènes et les composants progestatifs,

- (g) 1 à 12 parties en poids d'un copolymère d'acétate de vinyle et de N-vinyl-2-pyrrolidone (VA/VP).

Selon un second aspect de l'invention on préconise un procédé pour la préparation dudit système matriciel transdermique, ledit procédé  
5 étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes qui consistent soit, à

- (α) mélanger un polymère SIS, un agent stabilisant et une résine tackifiante à une température supérieure à 110°C, puis homogénéiser le mélange résultant ;
- 10 (β) incorporer dans le mélange homogène, ainsi obtenu, du laurate de propylèneglycol, une N-alkyl-2-pyrrolidone et un copolymère VA/VP, à une température comprise entre 80 et 110°C, puis homogénéiser le mélange résultant ;
- (γ) incorporer dans le mélange homogène, ainsi obtenu, au moins une  
15 hormone choisie parmi l'ensemble constitué par les composants oestrogènes et les composants progestatifs, puis homogénéiser le mélange résultant ;
- (δ) enduire le mélange homogène, ainsi obtenu, à une température comprise entre 80 et 130°C, sur un support temporaire  
20 antiadhérent de façon à obtenir un revêtement sur ledit support de 50 à 300 g/m<sup>2</sup> ; et,
- (ε) transférer ledit revêtement sur un support définitif ;  
soit, à
- (α) introduire sous agitation dans un réacteur contenant un solvant  
25 d'un polymère SIS, à une température inférieure à la température d'ébullition dudit solvant, au moins une hormone choisie parmi l'ensemble constitué par les composants oestrogènes et les composants progestatifs, un agent stabilisant, un copolymère VA/VP, une N-alkyl-2-pyrrolidone et du laurate de propylèneglycol  
30 puis homogénéiser le mélange résultant ;

- (β) incorporer dans le mélange, ainsi obtenu, un polymère SIS et une résine tackifiante et agiter toujours à la même température jusqu'à dissolution complète des constituants et homogénéisation totale du mélange résultant ;
- 5 (γ) enduire le mélange homogène, ainsi obtenu, à température ambiante, sur un support temporaire antiadhérent, de façon à obtenir un revêtement sur ledit support de 50 à 300 g/m<sup>2</sup> ; et,
- (δ) évaporer le solvant en chauffant ledit revêtement à une température supérieure au point d'ébullition dudit solvant, puis
- 10 transférer ledit revêtement sur un support définitif.

On préconise également l'utilisation d'un système matriciel transdermique pour l'obtention d'un médicament destiné à une utilisation thérapeutique vis-à-vis des symptômes de la ménopause ou de l'ostéoporose.

#### 15 Dessins

Dans les dessins annexés, les figures 1 à 5 représentent le rendement (R), exprimé en %, en Es (17β-oestradiol) ou NETA (acétate de noréthistérone) en fonction du temps (t), exprimé en heures.

Plus précisément dans ces dessins,

- 20 - la figure 1 permet de comparer (dans le système R/t) les courbes 1, 4 et E<sub>1</sub> relatives au rendement de la libération de 17β-oestradiol et obtenues respectivement avec les produits des exemples 1 et 4 et un produit connu sous la dénomination ESTRAGEST® TTS et commercialisé par la société CIBA-GEIGY, sur un modèle de peau abdominale de souris "nude" mâle ;
- 25 - la figure 2 permet de comparer (dans le système R/t) les courbes 1, 4 et E<sub>2</sub> relatives au rendement de la libération de NETA et obtenues respectivement avec les produits des exemples 1 et 4 selon l'invention et ledit ESTRAGEST® TTS, toujours sur un modèle de peau abdominale de souris "nude" mâle ;
- 30 - la figure 3 permet de comparer (dans le système R/t) les courbes 1, 3 et E<sub>3</sub> relatives au rendement de la libération de 17β-oestradiol et obtenues



respectivement avec les produits des exemples 1 et 3 selon l'invention et un produit transdermique connu sous la dénomination ESTRAGEST® TTS et commercialisé par la société CIBA-GEIGY, sur un modèle de peau d'oreille de porc ;

- 5 - la figure 4 permet de comparer (dans le système R/t) les courbes 1, 3 et  $E_4$  relatives au rendement de la libération de NETA et obtenues respectivement avec les produits des exemples 1 et 3 selon l'invention et ledit ESTRAGEST® TTS, sur un modèle de peau d'oreille de porc ; et,
- la figure 5 permet de comparer (dans le système R/t) les courbes 6 et 7 et  $E_5$  relatives au rendement de la libération de  $17\beta$ -oestradiol et obtenues respectivement avec les produits des exemples 6 et 7 selon l'invention et un produit connu sous la dénomination OESCLIM® et commercialisé par la société Laboratoires FOURNIER S.C.A sur un modèle de peau abdominale de souris "nude" mâle.

15 **Description détaillée de l'invention**

Par copolymère tribloc poly(A-B-A) du type poly(styrène-isoprène-styrène) [en abrégé : poly(SIS)] on entend ici un matériau poly(SIS) ayant une teneur en styrène comprise entre 14 et 50 % en poids par rapport au poids dudit poly(SIS). On utilisera de préférence parmi les produits bien connus de l'homme de l'art celui commercialisé par la société DEXCO sous la dénomination VECTOR®4211D ayant une teneur en styrène de 29 % en poids par rapport au poids dudit poly(SIS) ou des mélanges de ces poly(SIS).

On peut utiliser aussi des poly(SIS) contenant un mélange de copolymères tribloc poly(A-B-A) et de copolymères dibloc poly(A-B) du type poly(styrène-isoprène). De tels produits bien connus de l'homme de l'art sont par exemple commercialisés par les sociétés SHELL et EXXON CHEMICAL respectivement sous les dénominations KRATON®D et VECTOR®4113 ou VECTOR®4114.

Par copolymère d'acétate de vinyle et de N-vinyl-2-pyrrolidone (VA/PV), on entend ici un copolymère ayant une teneur en acétate de

vinyle comprise entre 30 et 70 % en poids par rapport au poids dudit copolymère. De tels produits sont bien connus pour leur utilisation comme agents filmogènes dans les aérosols et sont par exemple commercialisés sous la dénomination "PVP/VA" par la société GAF CORPORATION sous  
5 forme de poudre pour la série "PVP/VA-S", ou de solution dans l'éthanol ou l'isopropanol respectivement pour les séries "PVP/VA-E" et "PVP/VA-I" ou par la société BASF sous la dénomination Kollidon VA.

On préférera dans la présente invention en particulier les copolymères VA/VP commercialisés respectivement sous les  
10 dénominations "PVP/VA-S-630" (qui a une teneur de 40 % en poids d'acétate de vinyle) et Kollidon VA 64 (qui a une teneur de 37,7 % en poids d'acétate de vinyle).

Parmi les résines tackifiantes (ou poisseuses) qui conviennent selon l'invention, on peut mentionner les résines généralement  
15 employées dans le domaine des adhésifs par l'homme de l'art, telles les résines polyterpènes ou terpènes modifiées, les résines de colophane hydrogénée, les résines de colophane polymérisée, les résines d'esters de colophane, les résines hydrocarbonées, etc.

On préférera en particulier les résines hydrocarbonées telles que  
20 celles commercialisées par la société EXXON CHEMICAL sous la dénomination ESCOREZ® (telles les résines ECR®385, ECR®179A et ECR®179C). Ces résines permettent en effet, en association avec les SIS préférés selon l'invention, d'obtenir des propriétés adhésives optimales.

Par "principe actif" ou "hormone", on entend ici tout composant  
25 oestrogène, tout composant progestatif ou tout mélange composant oestrogène/composant progestatif utilisable par voie transdermique.

Parmi les composants oestrogènes qui conviennent selon l'invention on peut citer en particulier le 17 $\beta$ -oestradiol et les dérivés de l'oestradiol, notamment les mono- et diesters de l'oestradiol, comme par  
30 exemple le 17-acétate oestradiol, le 3,17-diacétate oestradiol, le 3-benzoate oestradiol, le 17-undécanoate oestradiol, les dérivés alkylés en

position 17 de l'oestradiol tel que l'éthinylestradiol, le 3-isopropylsulfonate éthinylestradiol, le méthylestradiol, le quinestrol, le mestranol et, le cas échéant, leurs mélanges.

5 Parmi les composants progestatifs qui conviennent selon l'invention on peut citer en particulier la progestérone, la médrogestérone et leurs dérivés (notamment l'acétate de 17-hydroxyprogestérone, l'acétate de médroxyprogestérone), la noréthistérone et ses dérivés, notamment l'acétate de 17-noréthistérone, le lévonorgestrel et l'acétate de nomégestrol.

10 Selon la présente invention, on utilisera de préférence comme composant oestrogène le 17 $\beta$ -oestradiol (Es) et comme composant progestatif l'acétate de noréthistérone (NETA). Le système matriciel transdermique selon l'invention peut en particulier contenir simultanément un composant oestrogène et un composant progestatif.

15 Parmi les agents stabilisants utilisés selon l'invention, on peut citer les agents antioxydants couramment employés par l'homme de l'art comme par exemple les produits commercialisés par la société CIBA-GEIGY sous la dénomination IRGANOX<sup>®</sup> tel l'IRGANOX<sup>®</sup>565.

20 Par laurate de propylèneglycol on entend ici un ester de l'acide laurique et de propylèneglycol, c'est à dire un monoester, un diester ou un mélange de mono- et de diester de propylèneglycol (CH<sub>3</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-OH) et d'acide laurique (C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>). On préférera en particulier un mélange de mono- et diester tel le produit commercialisé sous la dénomination LAUROGLYCOL<sup>®</sup> par la société GATTEFOSSE.

25 Parmi les N-alkyl-2-pyrrolidones où le groupe alkyle est en C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub> utilisées dans la présente invention, on préférera la N-octyl-2-pyrrolidone commercialisée par la société GAF CORPORATION sous la dénomination SURFADONE<sup>®</sup> LP 100.

30 Le support recevant la matrice pourra être tout support généralement utilisé dans les systèmes transdermiques occlusifs ou non, d'épaisseur variable et imperméable aux constituants de la matrice. On

préfèrera par exemple un support sous forme de film en polyéthylène, polypropylène, polyester, un complexe (ou composite) constitué de polyéthylène et d'un copolymère d'acétate de vinyle et d'éthylène, ou encore des mousses. Si nécessaire une bande adhésive supplémentaire, par exemple périphérique, pourra être ajoutée au dispositif pour optimiser ses propriétés d'adhésion à la peau. Cette bande adhésive qui décrit une auréole autour du système matriciel est formée d'un adhésif sensible à la pression bien connu de l'homme de l'art comme par exemple un adhésif sensible à la pression à base de copolymère acrylique.

10 De façon pratique, la surface de la matrice qui n'est pas liée au support, pourra être recouverte d'une couche ou pellicule de protection pelable avant utilisation du dispositif. Ledit dispositif pourra être lui-même emballé dans une protection étanche comme par exemple les complexes polyéthylène-aluminium.

15 Grâce à la spécificité de la composition des formulations pouvant former la matrice, seul le système matriciel selon l'invention présente les nombreux avantages que l'on va maintenant exposer.

Il a été en effet trouvé que seule la composition définie ci-dessus contenant (1) le couple (i) laurate de propylèneglycol et (ii) un composé choisi parmi les N-alkyl-2-pyrrolidones où le groupe alkyle est en C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub>, (2) un matériau SIS, et (3) un copolymère VA/VP permet d'obtenir un système d'administration matriciel d'une et en particulier plusieurs hormones, qui présente les propriétés ergonomiques et thérapeutiques souhaitées et permet d'obtenir des rendements remarquables.

25 Ceci s'explique sans doute par (i) un effet synergique particulier entre la nature des copolymères triblocs poly(styrène-isoprène-styrène) qui ont tendance à "repousser" la ou les hormones présentes qui sont difficilement solubles dans ces derniers, et (ii) le rôle spécifique de plastifiant du laurate de propylèneglycol qui va écarter les chaînes polymériques de SIS, leur permettant de plus grands mouvements, et

30

ainsi diminuer la rigidité du réseau macromoléculaire ce qui facilite au total la circulation de la ou des hormones.

5 Mais ce composé plastifiant, qui est un dérivé de corps gras peut, utilisé en trop grande quantité, altérer les propriétés adhésives et/ou cohésives de la matrice. Aussi, il est essentiel qu'il soit associé à un promoteur de la perméation cutanée de nature différente telle une N-alkyl-2-pyrrolidone pour obtenir les taux d'administration recherchés et parvenir à un meilleur rendement sans perte importante d'adhésion ou de cohésion.

10 Enfin l'utilisation du copolymère VA/VP permet d'améliorer la solubilité des hormones que l'on utilise au sein de la matrice. De plus, de façon surprenante, bien que ce copolymère VA/VP soit utilisé dans les masses adhésives car il permet d'améliorer l'adhésion de la matrice et donc le contact avec la peau, il entraîne aussi une diminution importante  
15 de l'irritation cutanée qui peut être due à un effet mécanique du système ou à l'effet combiné de l'ensemble des composés ou à l'effet d'un composé particulier tel un promoteur de la perméation cutanée.

De plus, grâce à la possibilité d'utiliser moins de composant oestrogène et/ou de composant progestatif tout en obtenant des quantités  
20 administrées plus importantes, on simplifie la mise au point et la réalisation des formulations formant la matrice des dispositifs.

On minimise ou supprime ainsi les problèmes de solubilité des hormones dans les copolymères SIS ainsi que les risques d'incompatibilité physique avec les autres constituants de la matrice.

25 Grâce à l'ensemble de ces effets synergiques, la réalisation de systèmes matriciels acceptables et fiables, donc commercialisables, pour l'administration de deux hormones, devient possible.

En dernier lieu, l'obtention de rendements respectivement à 24 heures et 48 heures en composant oestrogène de l'ordre de 20 à 50 %  
30 et/ou en composant progestatif de l'ordre de 10 à 14 % suivant les modèles de peau utilisés, conduit à des systèmes très compétitifs. En

effet, un dernier avantage non négligeable est celui du prix de revient, très nettement abaissé par rapport aux dispositifs connus de l'art antérieur, grâce à l'utilisation d'une faible quantité d'hormone dont le prix est élevé.

5 Les systèmes matriciels transdermiques selon l'invention sont réalisés suivant les techniques généralement employées par l'homme de l'art : soit par enduction (en phase solvant), soit selon la technique dite "hot-melt" (c'est-à-dire en l'absence de solvant). Dans les deux cas, dans le cadre d'une production industrielle, on enduit de grandes surfaces qui  
10 sont ensuite découpées pour donner des dispositifs aux dimensions adaptées, en fonction de la quantité d'hormone(s) présente(s) par unité de surface, à la dose choisie de principe actif à administrer pendant un temps déterminé.

Dans le cas de la technique dite en phase solvant, on préconise un  
15 procédé pour la préparation d'un système matriciel transdermique adhésif selon l'invention qui comprend les étapes suivantes :

(1) dans un réacteur thermostaté contenant un solvant du polymère SIS, on introduit en chauffant à une température inférieure au point d'ébullition du solvant (par exemple 50 à 60°C dans le cas de l'acétate  
20 d'éthyle) le ou les principes actifs, le copolymère VA/VP, le stabilisant, la N-alkyl-2-pyrrolidone et le laurate de propylèneglycol et on agite jusqu'à homogénéisation du mélange ;

(2) on incorpore au mélange obtenu à l'étape (1), toujours sous agitation, en chauffant à la même température, la résine tackifiante et le  
25 copolymère SIS et on homogénéise jusqu'à dissolution complète des constituants ;

(3) on enduit le mélange homogène ainsi obtenu à l'étape (2), à température ambiante, sur un support temporaire non-adhérent, par exemple une pellicule de polyester siliconé, à raison de 50 à 300 g/m<sup>2</sup> ;

- (4) l'enduction est chauffée pour évaporer le solvant à une température, fonction du point d'ébullition de ce dernier, comprise entre 40 et 110°C, et de préférence une température de 60 à 80°C ; et,
- (5) on transfère la matrice sèche résultante sur le support final choisi.
- 5 Dans le cas de la technique "hot melt", on préconise un procédé qui comprend les étapes suivantes :
- (1a) dans un malaxeur, on incorpore à l'ensemble polymère SIS/stabilisant, sous agitation, à une température supérieure à 110°C, de préférence une température de 180°C, la résine tackifiante par portions
- 10 successives de 10 %, 30 % et 60 %, de manière qu'à chaque portion on aboutisse à un mélange parfaitement homogène ;
- (2a) on incorpore ensuite progressivement au mélange obtenu à l'étape (1a) le laurate de propylèneglycol, la N-alkyl-2-pyrrolidone, et le copolymère VA/VP toujours sous agitation et à des températures
- 15- généralement plus faibles qu'à l'étape (1a) déterminées par la stabilité thermique de ces produits ; on agite à nouveau jusqu'à complète homogénéisation du mélange résultant ;
- (3a) on incorpore le ou les principes actifs dans le mélange homogène ainsi obtenu à l'étape (2a), à une température de l'ordre de 100°C, et on
- 20 agite encore jusqu'à obtenir un mélange parfaitement homogène;
- (4a) on enduit le mélange homogène ainsi obtenu, à une température comprise entre 80 et 130°C, sur un support temporaire non-adhérent, notamment une pellicule de polyester siliconé, pour obtenir un dépôt de 50 à 300 g/m<sup>2</sup> ; et,
- 25 (5a) on transfère la matrice ainsi obtenue à l'étape (4a) sur le support final choisi.

Les systèmes transdermiques selon l'invention sont en particulier utiles pour le traitement des symptômes de la ménopause et des risques cardio-vasculaires qui en découlent, l'ostéoporose ainsi que pour toute

30 thérapie utilisant la voie percutanée nécessitant l'administration d'oestrogènes et/ou progestatifs.

**Meilleur mode**

Le meilleur mode de mise en oeuvre de l'invention consiste à faire appel à un système matriciel transdermique dont la matrice contient pour un total de 100 parties en poids :

- 5 (a) 34,3 parties en poids de SIS,
  - (b) 41 parties en poids d'une résine tackifiante,
  - (c) 14 parties en poids de laurate de propylèneglycol,
  - (d) 4 parties en poids de N-octyl-2-pyrrolidone,
  - (e) 0,2 parties en poids d'un agent stabilisant,
- 10 (f<sub>1</sub>) 0,5 parties en poids de 17 $\beta$ -oestradiol,
  - (f<sub>2</sub>) 3 parties en poids d'acétate de noréthistérone,
  - (g) 3 parties en poids d'un copolymère d'acétate de vinyle et de N-vinyl-2-pyrrolidone (VAVP),d'une part, ou
- 15 (a) 37,8 parties en poids de SIS,
  - (b) 38 parties en poids d'une résine tackifiante,
  - (c) 15 parties en poids de laurate de propylèneglycol,
  - (d) 4 parties en poids de N-octyl-2-pyrrolidone,
  - (e) 0,2 parties en poids d'un agent stabilisant,
- 20 (f) 1 partie en poids de 17 $\beta$ -oestradiol,
  - (g) 4 parties en poids d'un copolymère d'acétate de vinyle et de N-vinyl-2-pyrrolidone (VAVP),d'autre part, ou
- (a) 31,3 parties en poids de SIS,
- 25 (b) 44 parties en poids d'une résine tackifiante,
  - (c) 10,5 parties en poids de laurate de propylèneglycol,
  - (d) 4 parties en poids de N-octyl-2-pyrrolidone,
  - (e) 0,2 parties en poids d'un agent stabilisant,
  - (f) 4 parties en poids d'acétate de noréthistérone,
- 30 (g) 6 parties en poids d'un copolymère d'acétate de vinyle et de N-vinyl-2-pyrrolidone (VAVP).



Dans ces formulations, le SIS utilisé présente avantageusement une teneur en styrène comprise entre 14 et 50 % en poids par rapport au poids dudit poly(SIS). Le copolymère VAVP présente lui avantageusement une teneur en acétate de vinyle comprise entre 30 et 70 % en poids par rapport au poids dudit VAVP.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris à la lecture de la description qui va suivre d'exemples de réalisation et d'essais comparatifs vis-à-vis de produits aujourd'hui commercialisés.

Bien entendu l'ensemble de ces éléments n'est nullement limitatif mais est donné à titre d'illustration.

Par commodité, dans ce qui suit les abréviations ont été utilisées :

NETA : acétate de noréthistérone  
SIS : copolymère tribloc poly(styrène-isoprène-styrène)  
VA/VP : copolymère d'acétate de vinyle et de N-vinyl-2-pyrrolidone  
Es : 17 $\beta$ -oestradiol

#### Exemple 1

Dans un bécher de 250 ml, on introduit successivement 0,25 g de 17 $\beta$ -oestradiol, 1 g de NETA, 3 g de PVP/VA-S-630 (copolymère d'acétate de vinyle et de N-vinyl-2-pyrrolidone ayant une teneur de 40 % en poids en motifs acétate de vinyle et commercialisé par la société GAF CORPORATION), 0,1 g d'IRGANOX® 565 (antioxydant commercialisé par la société CIBA-GEIGY), 2 g de SURFADONE® LP 100 (N-octyl-2-pyrrolidone commercialisée par la société GAF CORPORATION), 6 g de LAUROGLYCOL® (mélange de mono- et diester de propylèneglycol et d'acide laurique commercialisé par la société GATTEFOSSE) et 30 g d'acétate d'éthyle.

On agite ce mélange en chauffant à 50°C pendant environ 15 minutes. On incorpore alors 19 g de ECR® 385 (résine tackifiante commercialisée par la société EXXON CHEMICAL) et 18,65 g de VECTOR® 4411 D (copolymère SIS commercialisé par la société EXXON

CHEMICAL) et on agite l'ensemble à 50°C jusqu'à dissolution complète des composés.

- On enduit le mélange obtenu sur une pellicule de polyester siliconé à raison de  $(100 \pm 10)$  g/m<sup>2</sup> à température ambiante (15-25°C). L'enduction ainsi réalisée est chauffée à 50°C pendant au moins 30 minutes afin d'évaporer le solvant puis on transfère sur un support final en polyester non siliconé.

On découpe alors des formes aux dimensions appropriées que l'on conditionne dans des sachets thermosoudables.

10 **Exemple 2**

On procède de façon analogue à l'exemple 1, mais on utilise dans ce cas 5,5 g de LAUROGLYCOL® et 1,5 g de NETA.

**Exemple 3**

- On procède de façon analogue à l'exemple 1, mais on utilise dans ce cas 0,25 g de 17β-oestradiol, 1,5 g de NETA, 1,5 g de PVP/VA-S-630, 0,1 g d'IRGANOX® 565, 2 g de SURFADONE® LP 100, 7 g de LAUROGLYCOL®, 30 g d'acétate d'éthyle, 20,5 g de ECR® 385 et 17,15 g de VECTOR® 4411 D et on enduit dans ce cas à raison de  $(80 \pm 10)$  g/m<sup>2</sup>.

**Exemple 4**

- On procède de façon analogue à l'exemple 1, mais on utilise dans ce cas 0,25 g de 17β-oestradiol, 1 g de NETA, 1,5 g de PVP/VA-S-630, 0,1 g d'IRGANOX® 565, 2 g de SURFADONE® LP 100, 7,5 g de LAUROGLYCOL®, 30 g d'acétate d'éthyle, 20,5 g de ECR® 385 et 17,15 g de VECTOR® 4411 D.

25 **Exemple 5**

On procède de façon analogue à l'exemple 4 avec la différence que dans le présent cas on enduit à raison de  $(75 \pm 10)$  g/m<sup>2</sup>.

**Exemple 6**

- On procède selon le protocole décrit à l'exemple 1 mais sans NETA. On incorpore 0,5 g de 17β-oestradiol, 2 g de PVP/VA S-630, 0,1 g

d'IRGANOX® 565, 2 g de SURFADONE® LP 100, 7,5 g de LAUROGLYCOL®, 30 g d'acétate d'éthyle, 19 g de ECR® 385 et 18,9 g de VECTOR® 4411 D.

#### Exemple 7

- 5            On procède de façon analogue à l'exemple 6 mais on utilise dans ce cas 0,5 g de 17 $\beta$ -oestradiol, 1 g de PVP/VA S-630, 0,1 g d'IRGANOX® 565, 2 g de SURFADONE® LP 100, 7,5 g de LAUROGLYCOL®, 30 g d'acétate d'éthyle, 21 g de ECR® 385 et 17,9 g de VECTOR® 4411 D.

#### Exemple 8

- 10           On procède selon le protocole décrit à l'exemple 1 mais sans 17 $\beta$ -oestradiol. On incorpore dans ce cas 2 g de NETA, 3 g de PVP/VA S-630, 0,1 g d'IRGANOX® 565, 2 g de SURFADONE® LP 100, 5,25 g de LAUROGLYCOL®, 30 g d'acétate d'éthyle, 22 g de ECR® 385 et 15,65 g de VECTOR® 4211 D, (copolymère SIS commercialisé par la société  
15   DEXCO).

#### Exemple 9

- On procède de façon analogue à l'exemple 8 mais on utilise dans ce cas 1,5 g de NETA, 1,5 g de PVP/VA S-630, 0,1 g d'IRGANOX® 565, 2 g de SURFADONE® LP 100, 7,25 g de LAUROGLYCOL®, 30 g d'acétate  
20   d'éthyle, 22 g de ECR® 385 et 15,65 g de VECTOR® 4211 D.

#### Essais

Certains des résultats obtenus dans le cadre des essais comparatifs ont été regroupés dans les figures 1 à 5 et les tableaux I à V.

- On a ainsi réalisé à partir des dispositifs décrits dans les exemples  
25   fournis ci-dessus des mesures ex-vivo de quantités d'hormone(s) libérée(s) en 24 heures ou 48 heures sur divers modèles de peau et calculé les rendements correspondants. La comparaison avec d'autres systèmes déjà connus illustre de façon claire les avantages des dispositifs selon l'invention.

Pour cela on a effectué des tests de perméation ex-vivo sur peau abdominale de souris "nude" mâle selon le protocole suivant.

La mesure des quantités d'hormone(s) libérée(s) par un dispositif transdermique d'une surface de 2,54 cm<sup>2</sup> préalablement découpé à l'emporte pièce et déposé sur un disque de 3,14 cm<sup>2</sup> de peau abdominale de souris "nude" mâle est effectuée au moyen d'une cellule statique en verre, thermostatée à 37°C et ayant un compartiment récepteur d'un volume de 11,5 ml contenant comme phase réceptrice un mélange sérum physiologique/PEG 400 (75/25, v/v).

On effectue des prélèvements dans les compartiments récepteurs à 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 et 24 heures que l'on dose par chromatographie liquide.

Compte-tenu de la variabilité des résultats liés à la perméabilité intrinsèque des échantillons de peau, chaque essai de perméation pour un échantillon de dispositif transdermique est réalisé sur un nombre minimum de 3 à 5 échantillons de peau. On donne ici un résultat qui est la moyenne pour chaque dispositif, obtenu à partir de ces essais.

Le rapport entre cette valeur moyenne des quantités d'hormone(s) libérées en fin de cinétique en 24 heures et la quantité initiale d'hormone(s) contenue dans le dispositif permet d'évaluer le rendement en 24 heures des systèmes transdermiques selon l'invention.

On a ainsi effectué des mesures comparatives vis-à-vis du seul système connu actuellement commercialisé et qui contient à la fois un oestrogène et un progestatif, à savoir le produit ESTRAGEST® TTS de la société CIBA-GEIGY. Ce produit est aussi le seul aujourd'hui disponible commercialement à contenir un progestatif bien que ce dernier soit en combinaison avec le 17 $\beta$ -oestradiol.

Dans le cas du produit ESTRAGEST® TTS le dispositif est formé de deux réservoirs accolés contenant au total 10 mg de 17 $\beta$ -oestradiol et 30 mg de NETA, chaque réservoir contenant un mélange de 5 mg de 17 $\beta$ -oestradiol et 15 mg de NETA. On effectue alors les mesures de

perméation cutanée suivant le même protocole sur un seul des deux réservoirs placé sur un échantillon de peau de 3,14 cm<sup>2</sup>.

Les quantités initiales de chaque hormone contenue dans ce réservoir sont ramenées à la quantité de ladite hormone par unité de surface exprimée en µg/cm<sup>2</sup>.

Dans un réservoir, on trouve en moyenne une valeur initiale d'hormone par unité de surface de 1570 µg/cm<sup>2</sup> de Es et de 4790 µg/cm<sup>2</sup> de NETA.

De même le rapport entre respectivement (i) la valeur des quantités de Es ou de NETA libérées en 24 heures et (ii) les quantités initiales contenues dans le réservoir permet d'obtenir les rendements en 24 heures en Es et NETA.

On a ainsi comparé des systèmes matriciels selon l'invention contenant Es et NETA au système transdermique connu ESTRAGEST® TTS précité. Les résultats obtenus ont été consignés dans le tableau I ci-après.

Dans une deuxième étape, on a aussi effectué des mesures comparatives ex-vivo sur un autre modèle de peau, la peau d'oreille de porc, toujours par rapport audit ESTRAGEST® TTS.

Le protocole opératoire de ces mesures est identique à celui des mesures ex-vivo sur peau abdominale de souris "nude". On a cette fois un disque de 3,14 cm<sup>2</sup> de peau d'oreille de porc. La phase réceptrice est dans ce cas un mélange sérum physiologique/PEG 400/éthanol (66/18/16, v/v/v). En revanche, on a effectué ici des prélèvements durant 48 heures.

Le résultat obtenu est toujours la moyenne obtenue pour chaque dispositif testé sur un nombre minimum de 3 à 5 échantillons de peau.

Le rapport entre (i) cette valeur moyenne de la quantité d'hormone libérée en fin de cinétique en 48 heures, et (ii) la quantité initiale d'hormone contenue dans le dispositif, permet d'évaluer le rendement en 48 heures des systèmes transdermiques.

Les résultats correspondants ont été consignés dans le tableau II.

On a aussi effectué des tests de perméation sur peau humaine dermatomée à 700  $\mu\text{m}$ , conservée dans un dessiccateur 10 à 30 jours puis réhydratée juste avant utilisation dans un tampon phosphate à pH 7,4. On applique le même protocole opératoire que pour les tests sur peau de porc. La phase réceptrice est dans ce cas un mélange sérum physiologique/PEG 400/éthanol (66/18/16, v/v/v). Les prélèvements sont effectués sur une durée de 48 heures.

Le tableau III présente les résultats des tests de perméation cutanée ex-vivo sur peau humaine des dispositifs des exemples 3 et 5 et du produit ESTRAGEST® TTS.

On a d'autre part comparé les rendements obtenus pour des dispositifs selon l'invention et un dispositif matriciel commercialisé contenant une seule hormone. Dans le cas présent, les mesures ont été effectuées avec le produit OESCLIM® et des dispositifs selon l'invention qui contiennent tous deux le 17 $\beta$ -oestradiol seul.

On a effectué pour cela, toujours suivant le même protocole, des tests de perméation ex-vivo sur peau abdominale de souris "nudes" mâles à l'aide d'échantillons de 2,54  $\text{cm}^2$  de OESCLIM®. Avec ce dispositif on trouve en moyenne une valeur initiale de 17 $\beta$ -oestradiol par unité de surface de 452  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  et une quantité de 17 $\beta$ -oestradiol libérée en 24 heures sur ce modèle de peau de 14,2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

Le tableau IV présente les rendements calculés pour des exemples 6 et 7 des dispositifs selon l'invention et le produit OESCLIM®.

On a enfin comparé les rendements obtenus pour deux dispositifs (exemples 8 et 9) selon l'invention, contenant une seule hormone NETA, et le système transdermique ESTRAGEST® TTS cité précédemment. On a effectué pour cela, toujours suivant le même protocole que celui décrit pour obtenir les résultats du tableau I, des tests de perméation ex-vivo sur peau abdominale de souris "nudes" mâles. L'ensemble des résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau V.

L'analyse du tableau I montre que, dans tous les cas, aussi bien pour Es que pour NETA, on a des rendements nettement supérieurs à ceux du dispositif ESTRAGEST® de l'ordre de 130 fois pour Es et 65 fois pour NETA dans les meilleurs cas.

5        On a respectivement pour le Es :

un rendement 84 fois supérieur pour l'exemple 1,  
un rendement 112 fois supérieur pour l'exemple 2,  
un rendement 133 fois supérieur pour l'exemple 3, et  
un rendement 130 fois supérieur pour l'exemple 4.

10       De même pour NETA on a :

un rendement 37 fois supérieur pour l'exemple 1,  
un rendement 29 fois supérieur pour l'exemple 2,  
un rendement 65 fois supérieur pour l'exemple 3, et  
un rendement 62 fois supérieur pour l'exemple 4.

15       L'analyse du tableau II, cette fois-ci sur des études effectuées sur peau d'oreille de porc, confirme aussi avec ce modèle de peau ces excellents résultats.

On a respectivement pour Es :

20       un rendement 84 fois supérieur pour l'exemple 1,  
un rendement 64 fois supérieur pour l'exemple 2,  
un rendement 78 fois supérieur pour l'exemple 3, et  
un rendement 66 fois supérieur pour l'exemple 4.

De même pour NETA on a :

25       un rendement 15 fois supérieur pour l'exemple 1,  
un rendement 11 fois supérieur pour l'exemple 2,  
un rendement 16 fois supérieur pour l'exemple 3, et  
un rendement 11 fois supérieur pour l'exemple 4.

30       L'analyse du tableau III, qui regroupe les résultats obtenus selon les études effectuées sur peau humaine, démontre, sur un modèle encore plus proche de la réalité, l'indiscutable avantage du produit selon

l'invention vis à vis du seul système d'administration de 2 hormones aujourd'hui commercialisé.

On a en effet respectivement des rendements 120 fois et 144 fois supérieurs pour les exemples 3 et 5 dans le cas de Es et 100 et 125 fois supérieurs dans le cas de NETA vis-à-vis du produit ESTRAGEST® TTS.

L'analyse du tableau IV montre, si l'on considère un système contenant uniquement le  $17\beta$ -oestradiol, que les systèmes selon l'invention sont aussi, du point de vue des rendements, bien supérieurs à un produit contenant un oestrogène seul, par exemple le produit OESCLIM®. On a ainsi respectivement, par rapport à OESCLIM®, un rendement 8,2 fois et 9,3 fois supérieur pour les exemples 6 et 7.

Si l'on considère le cas de l'administration d'une seule hormone les dispositifs selon l'invention sont donc toujours aussi performants.

De même l'analyse du tableau V montre, si l'on considère un système contenant uniquement NETA, que les systèmes selon l'invention sont aussi, du point de vue des rendements, bien supérieurs au seul produit contenant aujourd'hui un progestatif, le produit ESTRAGEST®TTS. On a ainsi respectivement, par rapport à ESTRAGEST®TTS un rendement 38 fois et 39 fois supérieur pour les exemples 8 et 9. La conclusion précédente pour l'oestradiol (tableau IV) est à nouveau valable pour NETA.

En conclusion, l'ensemble des résultats donnés ci-dessus démontre les avantages indéniables du système matriciel transdermique selon l'invention, sur différents modèles de peau, par des tests ex-vivo, pour l'administration d'un oestrogène et/ou d'un progestatif par rapport à d'autres dispositifs déjà commercialisés.

Ils montrent en particulier que la formulation spécifique de l'invention qui associe à un copolymère SIS le couple laurate de propylèneglycol/N-alkyl-2-pyrrolidone et un copolymère VA/VP permet de réaliser l'administration d'une combinaison composant oestrogène composant progestatif par un système matriciel et d'obtenir pour



5

### TABLEAU I

### Tests sur peau abdominale de souris « nude » mâle.

|      |                 | Ex 1 | Ex 2      | Ex 3 | Ex 4  | ESTRAGEST®<br>TTS |
|------|-----------------|------|-----------|------|-------|-------------------|
|      | Q <sub>0</sub>  | 51,2 | 47,2      | 43,3 | 55,1  | 1570              |
| Es   | Q <sub>24</sub> | 8,64 | 10,6      | 11,5 | 14,4  | 3,1               |
|      | R               | 16,9 | 22,4      | 26,6 | 26,1  | 0,2               |
| NETA | Q <sub>0</sub>  | 197  | 287,<br>4 | 248  | 212,6 | 4790              |
|      | Q <sub>24</sub> | 12,5 | 13,9      | 27,1 | 22,3  | 8,2               |
|      | R               | 6,3  | 5         | 11   | 10,5  | 0,17              |

Q<sub>0</sub> : quantité initiale de Es ou NETA exprimée en µg/cm<sup>2</sup>  
Q<sub>24</sub> : quantité de Es ou NETA libérée en 24 heures exprimée en µg/cm<sup>2</sup>  
R : rendement exprimé en pourcentage ( $R = 100 \cdot Q_{24} / Q_0$ )

**TABLEAU II**  
Tests sur peau d'oreille de porc.

|      |                 | Ex 1  | Ex 2  | Ex 3  | Ex 4  | ESTRAGEST®<br>TTS |
|------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------------------|
| Es   | Q <sub>0</sub>  | 45,7  | 57,5  | 42,5  | 53,1  | 1570              |
|      | Q <sub>48</sub> | 23,5  | 22,44 | 20,36 | 21,6  | 9,66              |
|      | R               | 51,5  | 39    | 47,9  | 40,6  | 0,61              |
| NETA | Q <sub>0</sub>  | 184,2 | 345,3 | 252,4 | 212,6 | 4790              |
|      | Q <sub>48</sub> | 24,4  | 35,9  | 36,6  | 21,4  | 42,6              |
|      | R               | 13,2  | 10,4  | 14,5  | 10    | 0,9               |

Q<sub>0</sub> : quantité initiale de Es ou NETA exprimée en µg/cm<sup>2</sup>  
 Q<sub>48</sub> : quantité de Es ou NETA libérée en 48 heures exprimée en µg/cm<sup>2</sup>  
 R : rendement exprimé en pourcentage (R = 100.Q<sub>48</sub>/Q<sub>0</sub>)

**TABLEAU III**

5

Tests ex-vivo sur peau humaine.

|      |                 | Ex 3  | Ex 5 | ESTRAGEST® TTS |
|------|-----------------|-------|------|----------------|
| Es   | Q <sub>0</sub>  | 42,5  | 37,4 | 1570           |
|      | Q <sub>48</sub> | 32,4  | 34,5 | 10,02          |
|      | R               | 76,3  | 92,2 | 0,64           |
| NETA | Q <sub>0</sub>  | 255,1 | 150  | 4790           |
|      | Q <sub>48</sub> | 90,5  | 66,2 | 16,85          |
|      | R               | 35,5  | 44,1 | 0,35           |

Q<sub>0</sub> : quantité initiale de Es ou NETA exprimée en µg/cm<sup>2</sup>  
 Q<sub>48</sub> : quantité de Es ou NETA libérée en 48 heures exprimée en µg/cm<sup>2</sup>  
 R : rendement exprimé en pourcentage (R = 100.Q<sub>48</sub>/Q<sub>0</sub>)

TABLEAU IV

Tests sur peau abdominale de souris « nude » mâle.

|          | Ex 6  | Ex 7  | OESCLIM® |
|----------|-------|-------|----------|
| $Q_0$    | 101,2 | 102,4 | 1570     |
| $Q_{24}$ | 25,6  | 29,3  | 14,2     |
| R        | 25,3  | 28,7  | 3,1      |

$Q_0$  : quantité initiale de Es exprimée en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$   
 $Q_{24}$  : quantité de Es libérée en 24 heures exprimée en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$   
R : Exprimé en pourcentage soit ( $R = 100.Q_{24}/Q_0$ )

5

TABLEAU V

Tests sur peau abdominale de souris « nude » mâles.

|      |          | Ex 8  | Ex 9 | ESTRAGEST®TTS |
|------|----------|-------|------|---------------|
| NETA | $Q_0$    | 452,7 | 350  | 4790          |
|      | $Q_{24}$ | 29,5  | 23   | 8,2           |
|      | R        | 6,5   | 6,6  | 0,17          |

$Q_0$  : quantité initiale de NETA exprimée en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$   
 $Q_{24}$  : quantité de NETA libérée en 24 heures exprimée en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$   
R : rendement exprimé en pourcentage soit ( $R = 100.Q_{24}/Q_0$ )

## REVENDICATIONS

5

1. Système matriciel transdermique pour l'administration percutanée d'au moins une hormone, ledit système matriciel, qui comporte un support et une matrice adhésive, étant caractérisé en ce que la matrice comprend :

- 10 (a) 20 à 50 parties en poids d'un copolymère tribloc poly(styrène-isoprène-styrène) (SIS),  
(b) 30 à 60 parties en poids d'une résine tackifiante,  
(c) 4 à 25 parties en poids de laurate de propylèneglycol,  
(d) 2 à 10 parties en poids d'un composé choisi parmi les N-alkyl-2-  
15 pyrrolidone dans lesquelles le groupe alkyle est un groupe en C<sub>4</sub>-C<sub>15</sub>,  
(e) 0,1 à 2 parties en poids d'un agent stabilisant,  
(f) 0,1 à 12 parties en poids d'au moins une hormone choisie parmi l'ensemble constitué par les composants oestrogènes et les  
20 composants progestatifs,  
(g) 1 à 12 parties en poids d'un copolymère d'acétate de vinyle et de N-vinyl-2-pyrrolidone (VA/VP).

2. Système matriciel transdermique selon la revendication 1, caractérisé en ce que la N-alkyl-2-pyrrolidone est la N-octyl-2-pyrrolidone.

25

3. Système matriciel transdermique selon la revendication 1, caractérisé en ce que le copolymère d'acétate de vinyle et de N-vinyl-2-pyrrolidone a une teneur en acétate de vinyle comprise entre 30 et 70 % en poids par rapport au poids dudit copolymère.

30 4. Système matriciel transdermique suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le copolymère tribloc poly(styrène-isoprène-

styrène) présente une teneur en styrène comprise entre 14 et 50 % en poids par rapport au poids dudit copolymère, et de préférence une teneur comprise entre 17 et 47 % en poids.

5. Système matriciel transdermique selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hormone est un composant oestrogène, de préférence le 17 $\beta$ -oestradiol.
6. Système matriciel transdermique selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'hormone est un composant progestatif, de préférence l'acétate de noréthistérone.
- 10 7. Système matriciel transdermique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il contient un mélange d'un composant oestrogène et d'un composant progestatif, de préférence un mélange de 17 $\beta$ -oestradiol et d'acétate de noréthistérone.
8. Procédé pour la préparation d'un système matriciel transdermique  
15 suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :
  - ( $\alpha$ ) introduire sous agitation dans un réacteur contenant un solvant d'un polymère SIS, à une température inférieure à la température d'ébullition dudit solvant, au moins une hormone choisie parmi  
20 l'ensemble constitué par les composants oestrogènes et les composants progestatifs, un agent stabilisant, un copolymère VA/VP, une N-alkyl-2-pyrrolidone et du laurate de propylèneglycol puis homogénéiser le mélange résultant ;
  - ( $\beta$ ) incorporer dans le mélange ainsi obtenu un polymère SIS et une  
25 résine tackifiante et agiter toujours à la même température jusqu'à dissolution complète des constituants et homogénéisation totale du mélange ;
  - ( $\gamma$ ) enduire le mélange homogène ainsi obtenu, à température ambiante, sur un support temporaire antiadhérent, de façon à  
30 obtenir un revêtement sur ledit support de 50 à 300 g/m<sup>2</sup> ; et,

- (δ) évaporer le solvant en chauffant ledit revêtement à une température supérieure au point d'ébullition dudit solvant, puis transférer ledit revêtement sur un support définitif.
9. Procédé pour la préparation d'un système matriciel transdermique
- 5 suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :
- (α) mélanger un polymère SIS, un agent stabilisant et une résine tackifiante à une température supérieure à 110°C, puis homogénéiser le mélange résultant ;
- 10 (β) incorporer dans le mélange homogène ainsi obtenu du laurate de propylèneglycol, une N-alkyl-2-pyrrolidone et un copolymère de VA/VP à une température comprise entre 80 et 110°C, puis homogénéiser le mélange résultant ;
- (γ) incorporer dans le mélange homogène ainsi obtenu au moins une
- 15 hormone choisie parmi l'ensemble constitué par les composants oestrogènes et les composants progestatifs, puis homogénéiser le mélange résultant ;
- (δ) enduire le mélange homogène ainsi obtenu, à une température comprise entre 80 et 130°C, sur un support temporaire anti-
- 20 adhérent de façon à obtenir un revêtement sur ledit support de 50 à 300 g/m<sup>2</sup> ; et,
- (e) transférer ledit revêtement sur un support définitif.
10. Utilisation d'un système matriciel transdermique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour l'obtention d'un médicament
- 25 destiné à une utilisation thérapeutique vis-à-vis des symptômes de la ménopause ou de l'ostéoporose.
11. Système selon la revendication 1 caractérisé en ce que sa matrice comprend, pour un total de 100 parties en poids :
- (a) 31,3 parties en poids de SIS,
- 30 (b) 44 parties en poids de résine tackifiante,
- (c) 10,5 parties en poids de laurate de propylèneglycol,

- (d) 4 parties en poids de N-octyl-2-pyrrolidone,
  - (e) 0,2 parties en poids d'un agent stabilisant,
  - (f) 4 parties en poids d'acétate de noréthistérone,
  - (g) 6 parties en poids d'un copolymère d'acétate de vinyle et de N-vinyl-  
5 2-pyrrolidone (VAVP).
12. Système selon la revendication 1 caractérisé en ce que sa matrice comprend, pour un total de 100 parties en poids :
- (a) 37,8 parties en poids de SIS,
  - (b) 38 parties en poids d'une résine tackifiante,
  - 10 (c) 15 parties en poids de laurate de propylèneglycol,
  - (d) 4 parties en poids de N-octyl-2-pyrrolidone,
  - (e) 0,2 parties en poids d'un agent stabilisant,
  - (f) 1 partie en poids de 17 $\beta$ -oestradiol,
  - (g) 4 parties en poids d'un copolymère d'acétate de vinyle et de N-vinyl-  
15 2-pyrrolidone (VAVP).
13. Système selon la revendication 1 caractérisé en ce que sa matrice comprend, pour un total de 100 parties en poids :
- (a) 34,3 parties en poids de SIS,
  - (b) 41 parties en poids d'une résine tackifiante,
  - 20 (c) 14 parties en poids de laurate de propylèneglycol,
  - (d) 4 parties en poids de N-octyl-2-pyrrolidone,
  - (e) 0,2 parties en poids d'un agent stabilisant,
  - (f<sub>1</sub>) 0,5 parties en poids de 17 $\beta$ -oestradiol,
  - (f<sub>2</sub>) 3 parties en poids d'acétate de noréthistérone,
  - 25 (g) 3 parties en poids d'un copolymère d'acétate de vinyle et de N-vinyl-  
2-pyrrolidone (VAVP).

Figure 1

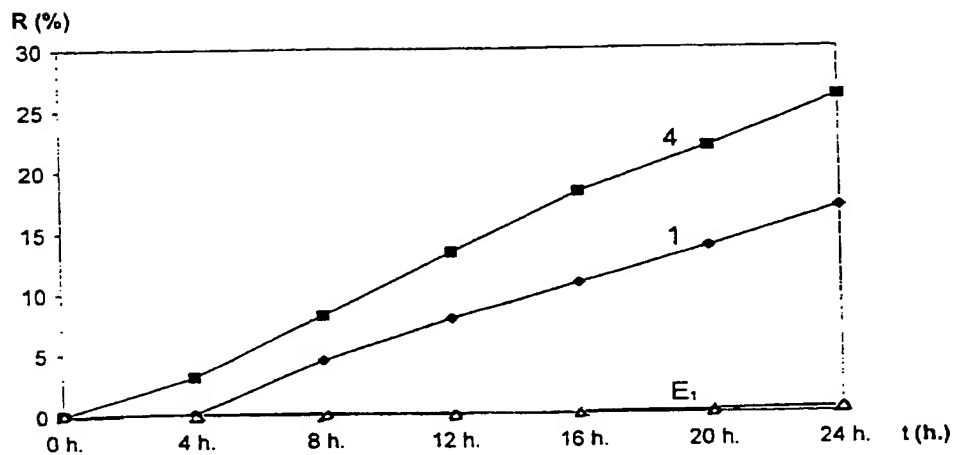


Figure 2

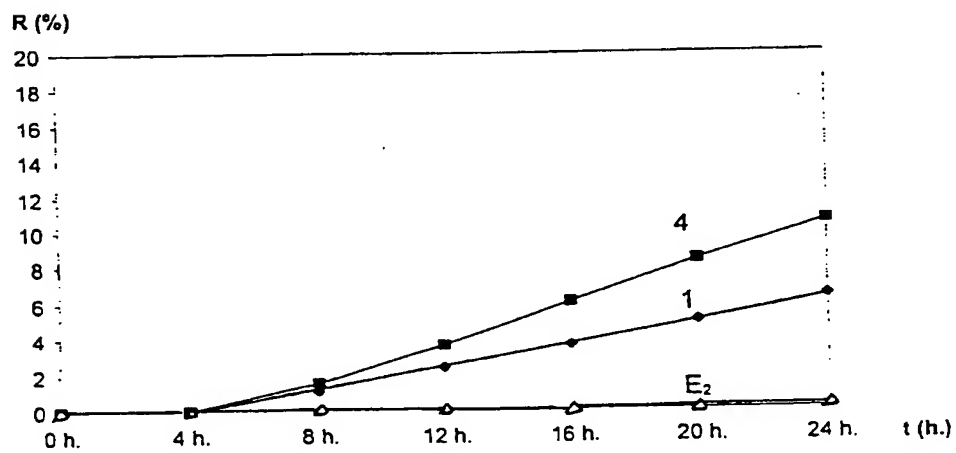




Figure 3

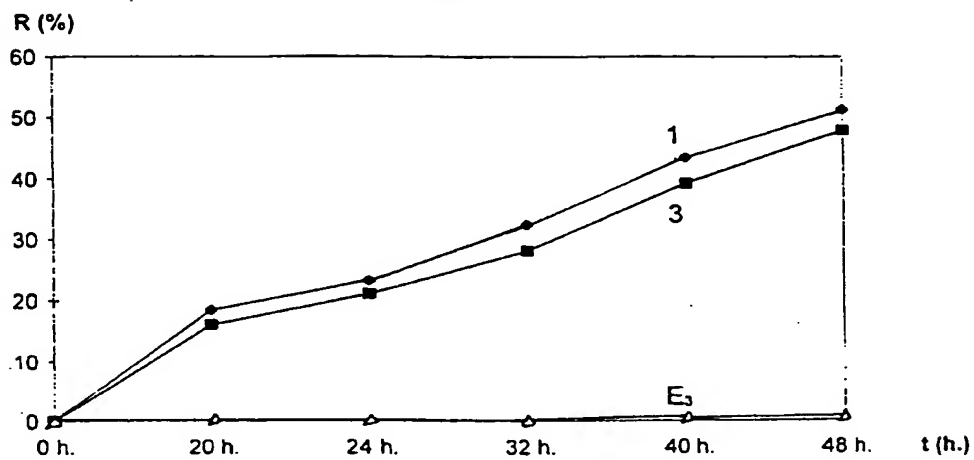


Figure 4

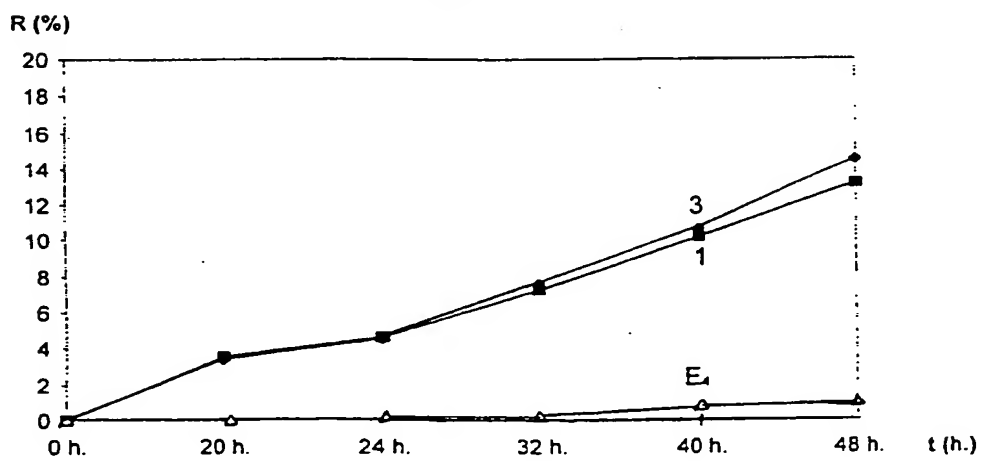
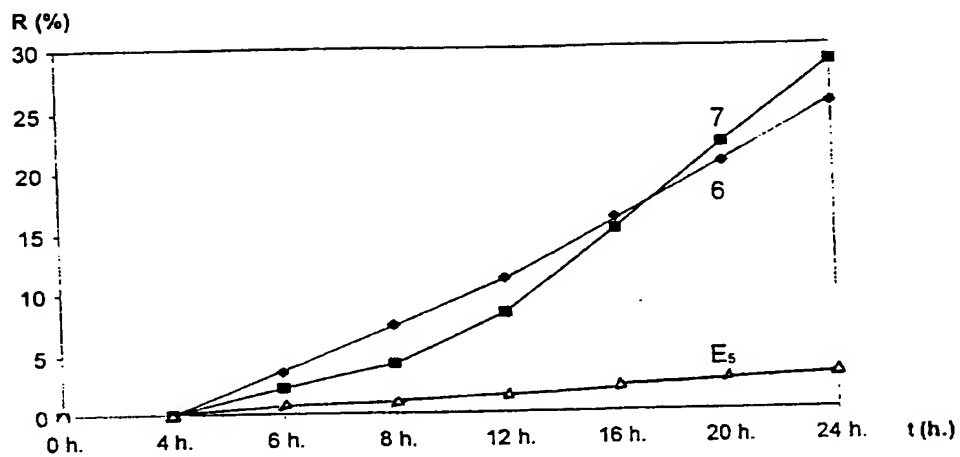


Figure 5



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No  
PCT/TR 96/01496

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A          | EP 0 483 370 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO. INC.) 6 May 1992<br>cited in the application<br>see the whole document<br>---                                 | 1-13                  |
| A          | WO 95 18603 A (NOVEN PHARMACEUTICALS, INC.) 13 July 1995<br>see page 1, line 1 - line 15<br>see page 5, line 1 - line 19<br>see page 56; example 33<br>--- | 1-13                  |
| P,A        | EP 0 674 901 A (LABORATOIRES D'HYGIENE ET DE DIÉTETIQUE) 4 October 1995<br>see the whole document<br>-----   | 1-13                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 December 1996

Date of mailing of the international search report

06.01.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/01496

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP-A-483370                               | 06-05-92            | DE-D- 69108512             | 04-05-95            |
|   |                     | DE-T- 69108512             | 03-08-95            |
|   |                     | AT-T- 120368               | 15-04-95            |
|   |                     | AU-B- 633733               | 04-02-93            |
|   |                     | AU-A- 7780091              | 10-12-91            |
|   |                     | CA-A- 2066249              | 18-11-91            |
|   |                     | WO-A- 9117752              | 28-11-91            |
|   |                     | US-A- 5248676              | 28-09-93            |
|   |                     |                            |                     |
| WO-A-9518603                              | 13-07-95            | AU-A- 1521295              | 01-08-95            |
|   |                     | CA-A- 2180530              | 13-07-95            |
|   |                     | EP-A- 0737066              | 16-10-96            |
|   |                     | FI-A- 962770               | 29-08-96            |
|   |                     | NO-A- 962833               | 15-08-96            |
|   |                     | ZA-A- 9500108              | 25-03-96            |
| EP-A-674901                               | 04-10-95            |                            |                     |
|   |                     | FR-A- 2717689              | 29-09-95            |
|   |                     | AU-A- 1497895              | 05-10-95            |
|   |                     | CA-A- 2145584              | 29-09-95            |
|   |                     | CN-A- 1114903              | 17-01-96            |
|   |                     | CZ-A- 9500767              | 18-10-95            |
|   |                     | FI-A- 951424               | 29-09-95            |
|   |                     | JP-A- 7330609              | 19-12-95            |
|   |                     | LV-B- 10929                | 20-08-96            |
|   |                     | NO-A- 951126               | 29-09-95            |
|   |                     | NZ-A- 270811               | 21-12-95            |
|   |                     | PL-A- 307891               | 02-10-95            |
|   |                     | SK-A- 39095                | 11-10-95            |
|   |                     | US-A- 5580572              | 03-12-96            |
|   |                     | ZA-A- 9502469              | 19-12-95            |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/rR 96/01496

|   |  |  |
|---|--|--|
| <b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b><br>CIB 6 A61K9/70   |  |  |
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB   |  |  |
| <b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b><br>Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)<br>CIB 6 A61K   |  |  |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche   |  |  |
| Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)   |  |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>   |  |  |
| Catégorie   | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées  |
| A   | EP 0 483 370 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO. INC.) 6 Mai 1992<br>cité dans la demande<br>voir le document en entier<br>---   | 1-13   |
| A   | WO 95 18603 A (NOVEN PHARMACEUTICALS, INC.) 13 Juillet 1995<br>voir page 1, ligne 1 - ligne 15<br>voir page 5, ligne 1 - ligne 19<br>voir page 56; exemple 33<br>--- | 1-13   |
| P,A   | EP 0 674 901 A (LABORATOIRES D'HYGIENE ET DE DIÉTETIQUE) 4 Octobre 1995<br>voir le document en entier<br>-----   | 1-13   |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span> </div>  |  |  |
| <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p><b>* Catégories spéciales de documents cités:</b></p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div> |  |  |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée<br><br><div style="text-align: center; font-weight: bold;">16 Décembre 1996</div>   |  | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale<br><br><div style="text-align: center; font-weight: bold;">06.01.97</div> |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale<br>Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016   |  | Fonctionnaire autorisé<br><br><div style="text-align: center; font-weight: bold;">Benz, K</div>  |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demar internationale No

PCT/rR 96/01496

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP-A-483370                                     | 06-05-92               | DE-D- 69108512                          | 04-05-95               |
|   |                        | DE-T- 69108512                          | 03-08-95               |
|   |                        | AT-T- 120368                            | 15-04-95               |
|   |                        | AU-B- 633733                            | 04-02-93               |
|   |                        | AU-A- 7780091                           | 10-12-91               |
|   |                        | CA-A- 2066249                           | 18-11-91               |
|   |                        | WO-A- 9117752                           | 28-11-91               |
|   |                        | US-A- 5248676                           | 28-09-93               |
| -----   |                        |   |                        |
| WO-A-9518603                                    | 13-07-95               | AU-A- 1521295                           | 01-08-95               |
|   |                        | CA-A- 2180530                           | 13-07-95               |
|   |                        | EP-A- 0737066                           | 16-10-96               |
|   |                        | FI-A- 962770                            | 29-08-96               |
|   |                        | NO-A- 962833                            | 15-08-96               |
|   |                        | ZA-A- 9500108                           | 25-03-96               |
| -----   |                        |   |                        |
| EP-A-674901                                     | 04-10-95               | FR-A- 2717689                           | 29-09-95               |
|   |                        | AU-A- 1497895                           | 05-10-95               |
|   |                        | CA-A- 2145584                           | 29-09-95               |
|   |                        | CN-A- 1114903                           | 17-01-96               |
|   |                        | CZ-A- 9500767                           | 18-10-95               |
|   |                        | FI-A- 951424                            | 29-09-95               |
|   |                        | JP-A- 7330609                           | 19-12-95               |
|   |                        | LV-B- 10929                             | 20-08-96               |
|   |                        | NO-A- 951126                            | 29-09-95               |
|   |                        | NZ-A- 270811                            | 21-12-95               |
|   |                        | PL-A- 307891                            | 02-10-95               |
|   |                        | SK-A- 39095                             | 11-10-95               |
|   |                        | US-A- 5580572                           | 03-12-96               |
|   |                        | ZA-A- 9502469                           | 19-12-95               |
| -----   |                        |   |                        |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**